

タクロリムス (FK506) 使用の腎移植症例に 再発した IgA 腎症の 1 例

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 奥山明彦教授)

高尾 徹也, 羽鳥 基明, 市丸 直嗣
本多 正人, 野々村祝夫, 松宮 清美
小角 幸人, 高原 史郎, 奥山 明彦

大阪大学医学部附属病院病理部 (部長 : 宮本 誠)

宮 本 誠

大阪大学医学部内科学第 1 講座 (主任 : 堀 正二教授)

横山 建二, 今井 圓裕

兵庫県立西宮病院泌尿器科 (部長 : 永野俊介)

京 昌 弘

A CASE OF RECURRENT IGA NEPHROPATHY FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION UNDER TACROLIMUS (FK506)

Tetsuya TAKAO, Motoaki HATORI, Naotsugu ICHIMARU,
Masato HONDA, Norio NONOMURA, Kiyomi MATSUMIYA,
Yukito KOKADO, Shiro TAKAHARA and Akihiko OKUYAMA
From the Department of Urology, Osaka University Medical School

Makoto MIYAMOTO

From the Department of Pathology, Osaka University Hospital

Kenji YOKOYAMA and Enyu IMAI

From the First Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School

Masahiro KYO

From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

We report a case of recurrent IgA nephropathy following renal transplantation under tacrolimus (FK506). A 23-year-old female who had been diagnosed with IgA nephropathy was transplanted from her HLA two-mismatched mother under tacrolimus, prednisolone and azathioprine. Two years after transplantation, suddenly she noticed macroscopic hematuria. At that time, functional renal deterioration (serum creatinine: 2.3 mg/dl) and mild proteinuria were observed. Allograft biopsy disclosed acute cellular rejection. She was administered a bolus injection of methylprednisolone, 15-deoxyspergualin and anti-lymphocyte globulin. However, the response to the treatment was poor. A transplant biopsy revealed focal segmental glomerulosclerosis by PAS staining and granular IgA and C3 deposits on immunofluorescence examination. There was no sign of acute rejection and toxicity by tacrolimus. We diagnosed recurrent IgA nephropathy. At the present time, she has normal urinalysis and renal function is stable (serum creatinine: 1.9 mg/dl). No proteinuria was observed after total dosage of immunosuppressants was increased. Although recurrence of IgA nephropathy in renal allograft is frequent, allograft dysfunction is rare. However, IgA nephropathy has several types with different prognosis. For functional renal deterioration after renal transplantation, we should consider not only an acute rejection or the toxicity of immunosuppressants but also recurrent nephropathy.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 661-664, 1997)

Key words : Renal transplantation, Recurrent IgA nephropathy, Tacrolimus

緒 言

腎移植後、移植腎機能を障害する原因としては拒絶反応、免疫抑制剤による腎障害、再発性腎炎が知られている¹⁾。今回われわれはタクロリムス使用の生体腎移植後に、IgA 腎症が再発して腎機能の低下を認めたがその後、免疫抑制剤を増量することによって腎機能が回復し尿蛋白も陰性になった1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：23歳、女性

主訴：肉眼的血尿、血清クレアチニン値上昇

既往歴：14歳時、肉眼的血尿と蛋白尿が出現し腎生検により IgA 腎症と診断された。その後徐々に腎機能が悪化し、1992年4月（21歳時）血液透析が導入され週2回透析治療されていた。経過中ステロイドは投与されていない。

家族歴：父親が糖尿病性腎症にて現在血液透析治療中である。

現病歴：1993年2月22日母親をドナーとして生体腎移植術を施行した。1時間後の腎生検は特に異常を認めなかった。HLA は AB2 ミスマッチ、DR0 ミスマッチであった。初期免疫抑制剤はタクロリムス、アザチオプリン、プレドニゾロンの3剤を使用した。移植後は拒絶反応もなく経過順調であり、血清クレアチニン値は1.1 mg/dl 前後、尿潜血（-）、尿蛋白（-）で安定し、術後41日目に退院した。退院後も拒絶反応はなく経過順調であった。

術後2年5カ月目1995年7月より肉眼的血尿が出現し、同時に軽度の蛋白尿も出現した。8月1日血清クレアチニン値が1.1から2.3 mg/dl と上昇したため急性拒絶反応疑いで入院した。

入院時理学的所見：特記すべきことなし

入院時検査成績：血液生化学的所見では軽度の腎機能障害と貧血を認めた。尿所見で、肉眼的血尿と軽度の蛋白尿を認めた。その他には異常を認めなかった。

入院後経過：8月2日（移植後29カ月）移植腎生検を施行した。生検組織像では間質への中等度の細胞浸潤ならびに中等度の尿細管炎、さらに好酸球浸潤などを認め、急性拒絶反応 Banff 分類²⁾ grade IIa と診断した。急性拒絶反応に対して基礎免疫抑制剤の増量（タクロリムス 2~4 mg/日、アザチオプリン 25~75 mg/日、プレドニゾロン 5~10 mg/日）、ステロイドパルスを併用したデオキシスバガリン投与を施行した。しかし、血清クレアチニン値の改善は認められず、その後抗ヒトリンパ球免疫グロブリン投与による治療を追加したが、やはり血清クレアチニン値は2.5 mg/dl 前後の値が続き改善しなかった。そこで急性

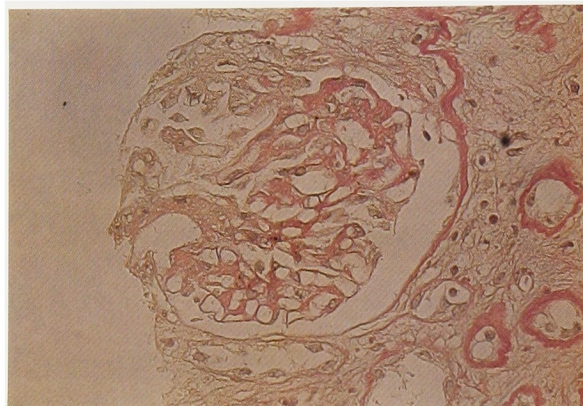


Fig. 1. Light microscopic appearance of glomeruli with FGS (focal segmental glomerulosclerosis)-like lesion. PAS (×200).

拒絶反応以外の要因、タクロリムスによる腎障害または原疾患の IgA 腎症の再発なども考慮して再度9月13日に2回目の腎生検を施行した。生検組織像では間質への軽度の細胞浸潤と軽度の尿細管炎を認め、急性拒絶反応 Banff 分類 grade I と診断した。さらに、糸球体の FGS (巣状糸球体硬化症) 様の変化も認めた (Fig. 1)。同時に施行した蛍光抗体法所見 (Fig. 2) では、IgA 腎症に特徴的な染色パターン、IgA (++)、C3 (+)、IgG (+)、フィブリノーゲン (+) を示し、IgM、C4、C1q は染色されなかった³⁾。以上のことから、糸球体の FGS 様の変化は再発性 IgA 腎症によると考えた。急性拒絶反応と IgA 腎症の合併した本症例に対して、われわれは急性拒絶反応の治療に重点を置いて基礎免疫抑制剤の変更（タクロリムス 4→3→2 mg/日、アザチオプリン 75→100 mg/日、プレドニゾロン 10 mg/日）と同時に、ステロイドパルスを併用したデオキシスバガリン投与を施行した。10月27日の3回目の腎生検では急性拒絶反応の所見は認められず、血清クレアチニン値は3.4 mg/dl 前後から2.8 mg/dl 前後まで下降し安定した。IgA 腎症の再発に対しても基礎免疫抑制剤の増量をしたまま、以後外来通院治療で経過観察中である。1996年11月現在は、尿潜血（-）、尿蛋白（-）、血清クレアチニン値1.9 mg/dl 前後で経過観察中である。

考 察

IgA 腎症はわが国における糸球体腎炎患者の約4割を占める最大頻度の疾患といわれている⁴⁾。小児においても最も頻度の高い糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿などで無症候性血尿、蛋白尿として発見される。以前は比較的予後良好と考えられていたが、最近では IgA 腎症の長期予後は従来想定されていたものよりも不良であり20年間に約38%の症例が末期腎不全に陥るとの報告もある⁵⁾。また IgA 腎症のなかで

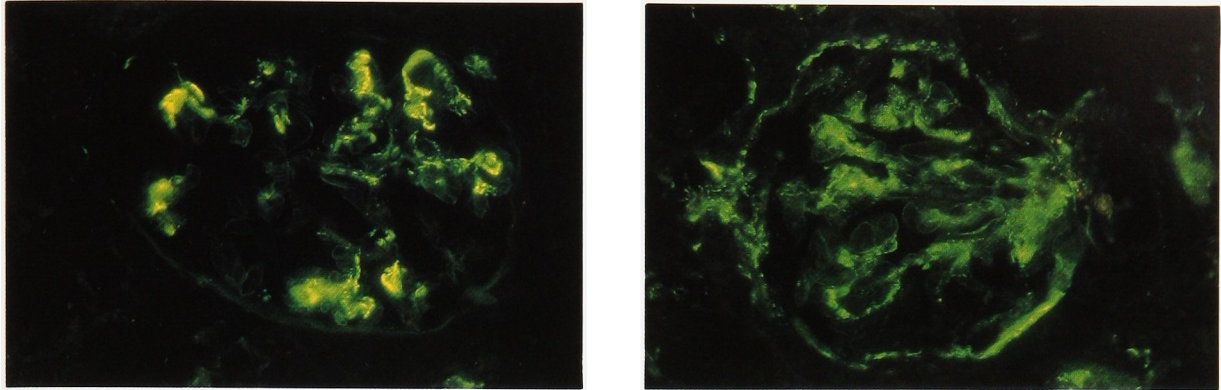


Fig. 2. Immunofluorescence shows granular deposits of IgA (left) and C3 (right) in the mesangium ($\times 200$).

も組織型により予後に差があることが最近報告されており⁶⁾, 特に FGS や MPGN (膜性増殖性腎炎) を所見として認めるものは予後不良と考えられるようになり組織型にまで言及する必要がある。患者数およびその予後から考えて IgA 腎症は年々新規に血液透析導入される末期腎不全の主要な原因になっていると考えられる⁵⁾。

しかし, 日本移植学会がまとめた1964年から1989年までのレシピエントの原腎疾患では, 慢性糸球体腎炎が76%を占め1位であり, IgA 腎症は0.4%を占めるにすぎない⁷⁾。これは末期腎不全症例において原腎疾患の確定診断が固有腎生検の未施行などで十分施行されていないことを示していると考えられる。

腎移植後, 組織学的に高率に再発が見られるのが膜性増殖性腎炎Ⅱ型, 紫斑病性腎炎, IgA 腎症であり, 特に膜性増殖性腎炎Ⅱ型は90%に再発するという報告もある⁸⁾。IgA 腎症の再発率には諸家の報告がある⁸⁻¹³⁾がほぼ50%程度と考えられる。再発性腎炎の検討は, 持ち込み腎炎を除外して行う必要があり, 杉山ら¹⁴⁾によると IgA 腎症に関しては持ち込みは約30%あるといわれている。比較的高頻度に認められる IgA 腎症の再発であるがこれにより腎機能低下を示す症例はDiaz-Tejeiro や Streather らの報告のように割合少ない¹⁵⁻¹⁹⁾。一方膜性増殖性腎炎Ⅰ型や巣状糸球体硬化症では移植後早期に再発し予後も不良といわれている。IgA 腎症の再発はシクロスポリンを使用した腎移植例においても多数みられており, その再発率はシクロスポリン使用前より低下したとする報告もある²⁰⁾。本症例ではタクロリムス使用の腎移植において再発が認められたが, タクロリムス使用により再発性腎症の割合がどのように変化していくかの検討は今後の検討が必要である。

IgA 腎症の一般的な薬物療法として抗血小板薬, ステロイド, その他の免疫抑制剤が使用されている。本症例でははじめ急性拒絶反応との合併がみられた。そのため急性拒絶反応の治療が施行された。これは他

の型の腎炎の再発が認められた場合でも同様である。次に移植腎生検により IgA 腎症の中でも予後不良とされている FGS 様所見が認められた。偶然ではあるが基礎免疫抑制剤の増量が結果的に IgA 腎症の FGS 型の治療になった。免疫抑制剤の増量は移植腎の再発性腎炎に対する治療になる可能性がある。

シクロスポリンの登場以来, 拒絶反応はそれ以前に比べ明らかに減少してきた。その後相対的に免疫抑制剤の腎障害, 腎症再発が注目されつつあると考えられる。

結 語

タクロリムス使用の腎移植症例に, IgA 腎症が再発し腎機能の低下した1例を報告した。本症例のように血清クレアチニン値の上昇に加えて, 尿潜血や蛋白尿などが認められた場合には, 急性拒絶反応と同時に原疾患再発などによる腎機能低下も考慮し, 腎生検時に蛍光抗体法なども施行すべきと考えられる。

本論文の要旨は第155回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) 両角國男, 武田朝美: 移植後腎症, 腎臓学 Key Notes 長澤俊彦監修. 第1版, pp. 322-325, 東京医学社, 東京, 1992
- 2) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* **44**: 411-422, 1993
- 3) Japanese FK 506 study group (chairperson Sonoda T): Morphopathological findings of renal allografts under FK506 therapy. *Transplant Proc* **26**: 1933-1936, 1994
- 4) D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world. IgA nephropathy. *Q J Med* **64**: 709-727, 1987

- 5) 堺 秀人, 重松秀一, 小山哲夫, ほか: IgA 腎症患者長期予後追跡のためのデータベース構築について, 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成6年度研究業績集. 班長 黒川 清. pp. 1-6, 1995
- 6) 小山哲夫, 五十嵐雅哉, 小林正貴, ほか: 「一次性糸球体腎炎」の予後調査結果, 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成6年度研究業績集. 班長 黒川 清. pp. 7-9, 1995
- 7) 園田孝夫: 腎移植臨床統計報告 (1989). 移植 **25**: 417-434, 1990
- 8) Mathew TH: Recurrence of disease following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* **12**: 85-96, 1988
- 9) Cameron JS: Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* **5**: 412-421, 1991
- 10) Berger J: Recurrence of IgA nephropathy in renal allografts. *Am J Kidney Dis* **12**: 371-372, 1988
- 11) Bachman U, Biava V, Amend W, et al.: The clinical course of IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura following renal transplantation. *Transplantation* **42**: 511-515, 1986
- 12) 上山泰淳: 腎移植後における糸球体腎炎の再発. *小児科* **34**: 1559-1566, 1993
- 13) Odum J, Peh CA, Clarkson AR, et al.: Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **9**: 309-312, 1994
- 14) 杉山 敏: 移植腎 IgA 腎症の再発. *小児腎不全* 研会誌 **11**: 32-35, 1991
- 15) Streather CP and Scoble JE: Recurrent IgA nephropathy in a renal allograft presenting as crescentic glomerulonephritis. *Nephron* **66**: 113-114, 1994
- 16) Marcen R, Pascual J, Felipe C, et al.: Recurrence of IgA nephropathy with nephrotic syndrome after kidney transplantation. *Nephron* **59**: 486-489, 1991
- 17) Brensilver JM, Mallat S, Scholes J, et al.: Recurrent IgA nephropathy in living-related donor transplantation: recurrence or transmission of familial disease? *Am J Kidney Dis* **12**: 147-151, 1988
- 18) Honkanen E, Toernroth T, Pettersson E, et al.: Glomerulonephritis in renal allografts: results of 18 years of transplantations. *Clin Nephrol* **21**: 210-219, 1984
- 19) Diaz-Tejeiro R, Maduell F, Diez J, et al.: Loss of renal graft due to recurrent IgA nephropathy with rapidly progressive course: an unusual clinical evolution. *Nephron* **54**: 341-342, 1990
- 20) Tomlanovich S, Vincenti F, Amend W, et al.: Is cyclosporine effective in preventing resurrence of immuno-mediated glomerular disease after renal transplantation? *Transplant Proc* **20**: 285-288, 1988

(Received on March 21, 1997)
(Accepted on June 12, 1997)